

Streszczenie rozprawy doktorskiej

**„Synteza peptydomimetyków tryptofanu w reakcji Picteta-Spenglera
chiralnych α -aminoaldehydów z pochodnymi β^2 - lub β^3 -homo-tryptofanu”**

Promotor: Prof. dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik

Tryptofan jest często ważnym elementem endogennych ligandów peptydowych, który determinuje ich powinowactwo do receptora. Cykliczne analogi tryptofanu, które wykazują dużą stabilność konformacyjną pierścienia indolowego, stanowią ważny element w badaniach nad strukturą biologicznie aktywnych peptydów. Reakcja Picteta-Spenglera stanowi jedną z metod otrzymywania cyklicznych mimetyków tryptofanu. Celem rozprawy doktorskiej było zastosowanie do reakcji Picteta-Spenglera z chiralnymi L- i D- α -aminoaldehydami homologów tryptofanu, takich jak β^2 - oraz β^3 -homo-tryptofan, zbadanie stereoselektywności tych reakcji oraz scharakteryzowanie otrzymanych produktów ze szczególnym uwzględnieniem ich struktury przestrzennej. W wyniku reakcji Picteta-Spenglera tworzy się nowy 6- lub 7-członowy pierścień oraz generowane jest centrum stereogeniczne, co powoduje, że w jednej reakcji mogą powstawać dwa diastereomeryczne produkty (*cis/trans*). Na podstawie analizy widm ^1H NMR i 2D NMR (ROESY, COSY) określono stosunki ilościowe oraz przypisano konfiguracje poszczególnych diastereoizomerycznych produktów tworzących się podczas reakcji Picteta-Spenglera pochodnych β^3 -homo-tryptofanu, w których pierścień indolowy jest włączony w dodatkowy pierścień 6-członowy oraz określono konformacje otrzymanych związków. Ustalenie konfiguracji i konformacji związków z dodatkowym 7-członowym pierścieniem otrzymanych w wyniku reakcji Picteta-Spenglera pochodnych β^2 -homo-tryptofanu przy pomocy analizy widm NMR okazało się niemożliwe z powodu multiplikacji sygnałów poszczególnych protonów i bardzo dużej komplikacji widm. Widma NMR oraz wyniki modelowania molekularnego przy użyciu metod mechaniki molekularnej (program HyperCube HyperChem 8.0) izomerów *trans* pochodnych dipeptydowych zawierających resztę β^3 -homo-tryptofanu na N-końcu wskazały również, że te analogi mogą indukować powstawanie β -zgięcia. Struktury β -zgięcia mają istotne znaczenie w rozpoznaniu molekularnym, odgrywając zasadniczą rolę w oddziaływaniu peptydów z receptorami, antygenów z przeciwciałami i substratów z enzymami. β -Zgięcia występujące w łańcuchach peptydowych, pozwalają na zdefiniowanie położenia przestrzennego łańcuchów bocznych poszczególnych reszt aminokwasowych. Otrzymane peptydomimetyki mogą zatem, po włączeniu w łańcuchy peptydowe, powodować ograniczenie labilności konformacyjnej i zajęcie przez poszczególne grupy boczne narzuconej pozycji. Pozwoli to na projektowanie nowych peptydomimetyków o znanej strukturze przestrzennej.